

VERÄNDERUNGEN DER ÖRTLICHEN HIRNRINDENDURCHBLUTUNG DER
KATZE WÄHREND DER ERWÄRMUNGSPHASE NACH ABKÜHLUNG AUF
EINE KERNTemperatur VON 25° C

vorgelegt von
Klaus Mitzkat

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554401_0110

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Mainz
(Direktor : Professor Dr. K. Schürmann)

VERÄNDERUNGEN DER ÖRTLICHEN HIRNRINDENDURCHBLUTUNG DER
KATZE WÄHREND DER ERWÄRMUNGSPHASE NACH ABKÜHLUNG AUF
EINE KERNTemperatur VON 25° C

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Mitzkat
aus Treuenbrietzen
Kreis Zauch-Belzig

Mainz 1971

Dekan:

Professor Dr. A. Mayet

Referent:

Professor Dr. K. Schürmann

Tag der mündlichen Prüfung:

6. Juni 1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

Meiner Ehefrau Renate

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL und METHODIK	3
a) Narkose	3
b) Präparation	3
c) Gemessene Parameter	7
Blutdruck, p_{Hb} , $p\text{O}_2$, p_{aCO_2} , Kerntemperatur, Örtliche Hirnrindendurchblutung (rCBF), Hb, Hk, endexpiratorischer CO_2 - Gehalt	
III. ERGEBNISSE	12
IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
V. BESPRECHUNG	29
VI. ZUSAMMENFASSUNG	34
VII. LITERATURVERZEICHNIS	35

I. EINLEITUNG

Die Hypothermieforschung erhielt in den fünfziger Jahren einen wesentlichen Impuls durch die fortschreitende Thoraxchirurgie, speziell durch die Herzchirurgie bei congenitalen Mißbildungen. In den ersten experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiet (BIGELOW et al. (1950 und 1953), SWAN et al. (1953)) lagen die Interessen hauptsächlich an der Kreislaufphysiologie, dem Säure-Basen-Haushalt und der Sauerstoffversorgung des gesamten Organismus (BIGELOW et al. (1950), PENROD (1949), SWAN (1954), CRANSTON et al. (1955), FLEMING (1954), ROSENTHAL (1948), AXELROD (1956), THAUER (1958)). Die Änderung der verschiedenen physiologischen Größen des Gastransports beschrieb ALBERS (1962) in einer Arbeit über die künstliche Ventilation bei Hypothermie. NIAZI (1956) ermittelte die optimale Atemgaszusammensetzung für die künstliche Beatmung in Tierversuchen bei Unterkühlung. Eine ausführliche Zusammenstellung der gesamten Problematik der Hypothermie gaben THAUER und BRENDEL (1962). In einem gesonderten Kapitel über Hirn und Rückenmark beschrieben diese Autoren die Veränderungen der Wiederbelebungszeit im Verhältnis zur Körpertemperatur. STONE et al. (1955) stellten in einer Untersuchung über die cerebrale Hämodynamik an freiwilligen Versuchspersonen nach der KETY-SCHMIDT Methode (KETY et al. (1948)) eine Reduktion der cerebralen Durchblutung und eine Erhöhung des cerebralen Gefäßwiderstandes bei

Senkung der Körpertemperatur auf 28°C fest. CALLAGHAN et al. (1954) führten Tierversuche unter Hypothermie auf 20°C mit EEG-Kontrollen durch und beobachteten dabei eine Abnahme der Rindenaktivität, die aber bei Wiedererwärmung verschwand. Von diesen Autoren wurden nach der Wiedererwärmung keine pathologischen EEG-Veränderungen bemerkt. PÖLL (1971) konnte tierexperimentell nachweisen, daß die Senkung der Kerntemperatur von 36°C auf 25°C bei der Katze eine Reduktion der örtlichen Hirnrindendurchblutung (rCBF) von 1,21 ml/g/min auf 0,37 ml/g/min hervorruft. Diese Durchblutungsabnahme wurde als Folge einer Herabsetzung des Hirnstoffwechsels - und nicht der gleichzeitig beobachteten Blutdruckabnahme - angesehen, da unter den Bedingungen der Hypothermie die Funktionsfähigkeit der Hirngefäße (an der Autoregulation getestet) erhalten blieb. Wenn PÖLL's Annahme über die Erhaltung der Funktionstüchtigkeit der cerebralen Gefäße unter Hypothermie zutrifft, ist zu erwarten, daß die Wiederherstellung der normalen Kerntemperatur nach der Unterkühlung eine Rückkehr der Hirndurchblutung auf die Kontrollwerte mit sich bringt. Um diesem Problem nachzugehen, haben wir die nachfolgend beschriebenen Versuche durchgeführt.

II. MATERIAL UND METHODIK

a) Narkose

Die Versuche wurden in Pentobarbitalnarkose (Nembutal^R, 40 mg/kg Körpergewicht, i.p.) an zehn äußerlich gesunden Katzen beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von 2,28 kg durchgeführt (Tab. 1).

b) Präparation

Auf der rechten Seite wurden Arteria und Vena femoralis freigelegt und mit einem Polyaethylenkatheter (äußerer Durchmesser 1,5 mm) zur fortlaufenden Blutdruckregistrierung und zur P_{aCO_2} -Bestimmung bzw. pro injectione katheterisiert. Durch die gegenseitige Arteria femoralis wurde eine Thermosonde zur Messung der Kerntemperatur in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Nach der intravenösen Injection von 0,5 ml Atropin ad 1 ml physiologische Kochsalzlösung zur Dämpfung der Sekretion wurde zwecks Beatmung eine Tracheotomie in üblicher Weise durchgeführt. In die freigelegte Arteria lingu-
alis einer Seite wurde ein dünner Polyaethylenkatheter (äußerer Durchmesser 1,0 mm) bis zum Abgang dieses Gefäßes von der Arteria carotis communis eingeführt. Dieser Katheter diente der Indikatorinjektion zur Bestimmung des rCBF. Anschließend wurden die Tiere durch intravenöse Injektion von Imbretil^R (Lenta GmbH, München) relaxiert. Als Initialdosis wurden 0,5 ml

Tab. 1 : Zusammenstellung verschiedener Versuchsdaten
und Zeitangaben

Versuch Nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittel- wert
Gewicht [kg]	1,89	2,91	2,20	1,66	1,90	1,86	2,25	3,12	1,89	3,13	/
Geschlecht	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	/
Nembutal [ml]	1,50	2,35	1,80	1,35	1,55	1,50	1,80	2,50	1,50	2,50	/
Versuchsdauer mit Narkose	11 ^h 20'	11 ^h 40'	11 ^h 50'	9 ^h 45'	11 ^h 45'	9 ^h 18'	9 ^h 55'	10 ^h 9'	11 ^h 25'	12 ^h 2'	10 ^h 55'
Abkühlungs- zeit	1 ^h 14'	1 ^h 25'	1 ^h 15'	1 ^h 16'	1 ^h 46'	1 ^h 26'	2 ^h	1 ^h 14'	1 ^h 49'	2 ^h 14'	1 ^h 33'
Erwärmungs- zeit	4 ^h 41'	4 ^h 40'	3 ^h 50'	4 ^h 2'	4 ^h 7'	4 ^h 22'	3 ^h 30'	3 ^h 58'	4 ^h 30'	6 ^h 10'	4 ^h 55'
Hämoglobin- gehalt [g%]	10,75	13,35	11,80	12,30	15,40	12,10	8,85	13,40	13,40	10,70	12,21

ad 1,0 ml physiologische Kochsalzlösung und danach alle 30 Minuten 0,1 ml ad 1,0 ml als Erhaltungsdosis verabreicht. Die darauf folgende Beatmung wurde mit einer Starling-Pumpe (Typ 74052, Fabr.Nr. 220, Braun) so durchgeführt, daß sich der $P_a\text{CO}_2$ -Wert im physiologischen Bereich für die Katze hält. Dieser Normalwert für die Katze wurde von FINK und SCHOOLMAN (1963), SØRENSEN (1967) und BROCK (1969) mit etwa 29,0 mmHg angegeben. Nach der Relaxierung wurde der Kopf des Tieres in einer Kopfhalterung (nach D.H. INGVAR, Lund) befestigt. Ipsilateral zur präparierten Arteria lingualis wurde eine sorgfältige parietale Craniotomie angelegt und die in Abb. 1 sichtbaren Hirnwindungen (Teile des Gyrus sylvius medius und des Gyrus ectosylvius medius) zur Messung des rCBF freigelegt. Nach Eröffnung des Schädels wurde die Dura mater schonend sternförmig aufgeschnitten und über den Knochenrand umgeklappt. Eine vorsichtig aufgelegte 6 mm dicke Polyterephthalsäureester Folie (Hostphan^R, Typ RE, Kalle AG, Wiesbaden) verhinderte das Austrocknen der Hirnrinde sowie das Abdiffundieren des Indikators.

Das auf die oben beschriebene Weise präparierte Tier wurde in eine Zinkwanne gelegt und diese anschließend mit Wasser bei 36°C bis zu den Schultern des Tieres gefüllt. In dieser Lage blieb das Tier etwa eine Stunde in Ruhe, ehe die ersten Kontrollwerte für die Hirnrindendurchblutung bei 36°C ermittelt wurden. Nach dreimaliger Messung des rCBF wurde die Wasserbad-



a) *Gyrus ectosylvius medius*

b) *Gyrus sylvius medius*

Abb. 1 : Schematische Darstellung eines Katzenhirns mit der kreisförmig eingezeichneten Region der Gyri *ectosylvius medius* und *sylvius medius*, die zur Messung der örtlichen Hirnrindendurchblutung freigelegt wurde

temperatur auf etwa 18°C gesenkt, was innerhalb einer mittleren Abkühlungszeit von etwa 90 Minuten zu einer Kerntemperatur von 25°C führte (Tab. 1). Auf dieser Temperaturstufe blieb das Tier etwa 30 Minuten in Ruhe, um in diesem Bereich einen stationären Zustand zu erlangen. Nach dieser Zeitspanne wurde erneut die Hirnrindendurchblutung bestimmt, und dann das Wasserbad gradweise erwärmt, bis die Ausgangstemperatur von 36°C wieder erreicht war. Auf jeder Temperaturstufe blieb die Temperatur etwa 10 Minuten konstant, um für die rCBF-Messung einen stationären Zustand zu gewährleisten. Es kam somit zu einem treppenartigen Anstieg der Temperatur, wobei für die Erlangung der einzelnen Stufen etwa 15 Minuten benötigt wurden. Die Gesamterwärmungszeit betrug im Mittel 5 Stunden (Tab. 1). Auf jeder Stufe wurden neben der rCBF-Messung auch P_{aCO_2} und der arterielle pH bestimmt. Vor Versuchsende wurde zusätzlich P_{aO_2} (der in dieser Serie immer über 100 mmHg betrug) sowie Hb (Tab. 1) und Hk, der stets bei etwa 40% lag, ermittelt. Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere durch intravenöse KCl-Injektionen getötet.

c) Gemessene Parameter

Der Blutdruck wurde über einen Druckumformer (P 23 D, Statham, Puerto Rico) und einem Elektromanometer (Typ 8610, F. Hellige, Freiburg) kontinuierlich mit einem Schnellschreiber (Helco-Scriptor, He 86 t, F. Hellige, Freiburg) registriert.

Der arterielle pH wurde nach der Mikromethode nach ASTRUP (1954) bestimmt (Fa. Radiometer, Kopenhagen).

Der arterielle pO₂ wurde mit der gleichen Apparatur gemessen.

Der arterielle pCO₂ wurde mit dem Nomogramm von SIGGAARD-ANDERSEN (1960) ermittelt, wobei die gemessenen Werte in Abhängigkeit von der jeweiligen Kerntemperatur mit dem von SEVERINGHAUS (1966) entwickelten Rechenstab korrigiert wurden.

Die Kerntemperatur wurde - wie bereits erwähnt - mit einer Thermosonde in der Aorta abdominalis fortlaufend gemessen (Fa. A. Fischer KG, Göttingen).

Die Messung der örtlichen Hirnrindendurchblutung erfolgte nach der intraarteriellen Radionuklidclearancemethode (LASSEN und INGVAR (1961)). Ein inertes Radionuklid, 85-Krypton, in etwa 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung gelöst, wurde innerhalb von 1-2 sec. durch den in der Arteria lingualis befindlichen Polyäthylenkatheter injiziert. Der zeitliche Verlauf der RadionuklidAuswaschung, welcher bekanntlich von rCBF abhängt, wurde mit einem GEIGER-MÜLLER Zähler (Endfensterdurchmesser 6 mm, Typ MB4II 20th Century Electronics, London) über dem Gyrus ectosylvius medius während 10 Minuten verfolgt und semilogarithmisch über zwei Dekaden mit einem Kompensationslinienschreiber (Typ HKS 2x170 lin, Fa. Höfler, Ettingen/Baden) registriert.

AUSWERTUNG DER RADIONUKLIDAUSWASCHKURVEN

Die registrierten Auswaschkurven wurden einer graphischen multikompartimentalen Analyse nach der von HØEDT-RASSMUSSEN et al. (1966) angegebenen Methode unterzogen. Die erhaltenen multiexponentiellen Auswaschkurven wurden graphisch in drei monoexponentielle Kompartimente zerlegt ("peeling" Vorgang). Die örtliche Durchblutung läßt sich dabei nach folgender Formel berechnen :

$$t_{CBF} = \frac{H_{s1} + H_f + H_{sf} \times 0,693}{\left(\frac{H_{s1} \times T_{s1}}{2}\right) + \left(\frac{H_f \times T_f}{2}\right) + \left(\frac{H_{sf} \times T_{sf}}{2}\right)} \times A \text{ ml/g/min.}$$

wobei :

- H_{s1} = Höhe in imp/min zum Zeitpunkt 0 des dritten (langsamsten) Kompartiments der Auswaschkurve;
- H_f = Höhe in imp/min zum Zeitpunkt 0 des zweiten (mittleren) Kompartiments der Auswaschkurve;
- H_{sf} = Höhe in imp/min zum Zeitpunkt 0 des ersten (schnellsten) Kompartiments der Auswaschkurve

$1/2 T_{s1}$, $1/2 T_f$, $1/2 T_{sf}$ sind die entsprechenden Halbwertszeiten der monoexponentiellen Kompartimente

Der Blut-Hirn-Verteilungskoeffizient λ für 85-Kr wurde gleich 0,98 angesetzt (HØEDT-RASSMUSSEN et al. (1966)).

Die Bestimmung des arteriellen Haemoglobingehalts erfolgte mit der Cyanhaemoglobinmethode.

Der Hämatokritwert wurde nach der Mikrohämatokritmethode ermittelt.

Der endexpiratorische CO₂-Gehalt wurde mit einem Infrarot-analysator (URAS-M, Hartmann & Braun, Frankfurt/Main) bestimmt.

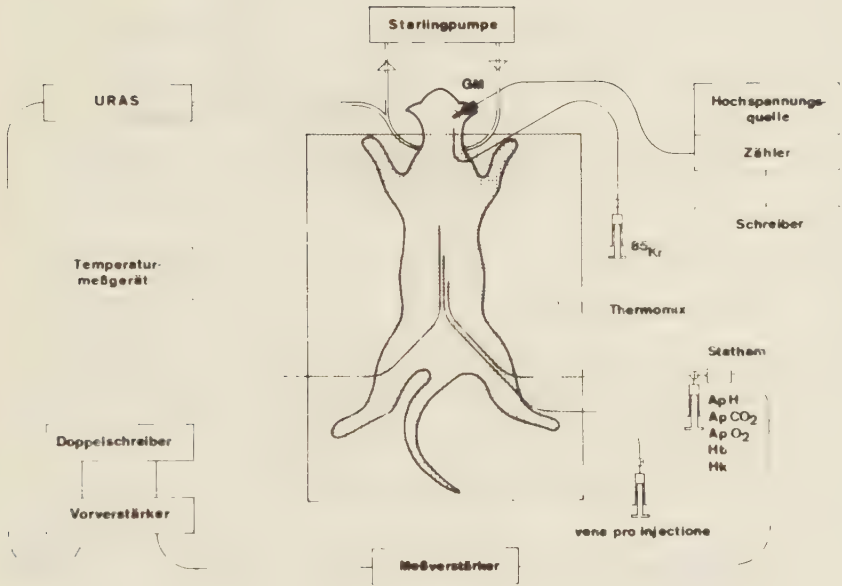


Abb. 2 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung
(entnommen aus POLL, 1971)

III. ERGEBNISSE

Bei der anfänglichen Abkühlung von 36°C auf 25°C fiel die mittlere örtliche Hirnrindendurchblutung von $1,04 \text{ ml/g/min}$ auf $0,44 \text{ ml/g/min}$. Ein ähnlicher Abfall der Durchblutungswerte wurde von PÖLL (1971) beschrieben. Unmittelbar nach Beginn der Wiedererwärmung ging dieser Abfall von $0,44 \text{ ml/g/min}$ auf $0,40 \text{ ml/g/min}$ noch etwas weiter. In ihrem weiteren Verlauf stieg die Kurve allmählich an, erreichte aber im Normothermiebereich nicht ganz die bei 36°C gemessenen Ausgangswerte. Die Differenz der Ausgangswerte bei 36°C und der Endwerte nach Wiedererwärmung betrug $0,12 \text{ ml/g/min}$ (siehe Besprechung). Im Laufe der Wiedererwärmung kehrte die örtliche Hirnrindendurchblutung ganz allmählich auf normotherme Werte zurück. Im nächsten Abschnitt ist dargestellt, wie die beobachteten Mittelwertsdifferenzen statistisch geprüft wurden.

Tab. 2 : Darstellung aller gemessenen Hirnrindendurchblutungswerte in der Erwärmungsphase von 25°C bis 36°C und der Kontrollwerte bei 36°C zu Versuchsbeginn. Hier wie in allen folgenden Tabellen bedeuten die Symbole $\bar{x}$ und S die Mittelwerte bzw. die Standardabweichungen. Die mit einem Punkt versehenen Mittelwerte zeigen einen statistisch signifikanten Anstieg gegen den niedrigsten Wert bei 26° C (näheres siehe Text)

Nr.	25°	26°	27°	28°	29°	30°	31°	32°	33°	34°	35°	36°	Kontrolle 36°
1	0,51	0,42	0,29	0,44	0,47	0,49	0,59	0,59	0,71	0,79	0,79	0,78	0,75
2	0,54	0,50	0,49	0,48	0,49	0,49	0,41	0,43	0,50	0,55	0,63	0,88	1,24
3	0,47	0,44	0,51	0,40	0,50	0,53	0,56	0,66	0,62	0,72	0,83	0,93	1,50
4	0,68	0,54	0,52	0,60	0,59	0,69	0,59	0,78	0,82	0,81	0,96	1,13	0,91
5	0,31	0,31	0,32	0,30	0,34	0,33	0,44	0,53	0,53	0,55	0,64	0,85	0,75
6	0,39	0,31	0,43	0,31	0,29	0,28	0,40	0,40	0,52	0,62	0,71	0,93	1,26
7	0,40	0,38	0,44	0,53	0,58	0,61	0,61	0,72	0,82	0,79	0,84	0,86	0,86
8	0,49	0,55	0,61	0,67	0,63	0,66	0,79	0,70	0,95	0,97	1,02	1,00	1,04
9	0,18	0,18	0,14	0,29	0,41	0,47	0,51	0,56	0,62	0,71	0,77	0,74	0,86
10	0,40	0,34	0,35	0,40	0,43	0,53	0,64	0,75	0,82	0,85	0,89	1,04	1,08
$\bar{x}$	0,44	0,40	0,41	0,44	0,47	0,51	0,55	0,61	0,69	0,74	0,81	0,92	1,04
S	0,14	0,12	0,14	0,13	0,11	0,13	0,12	0,13	0,16	0,13	0,13	0,12	0,23

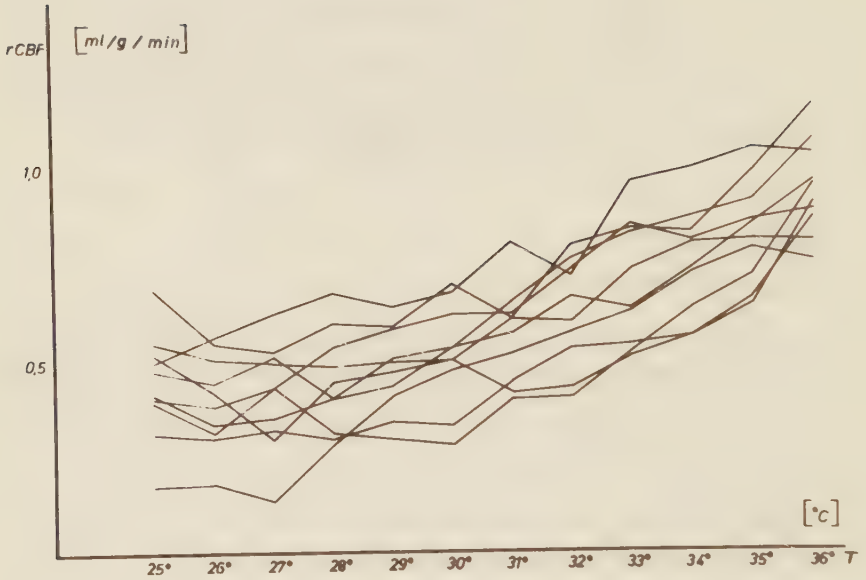


Abb. 3 : Graphische Darstellung des Verlaufs der Hirnrindendurchblutung der einzelnen Tiere in der Erwärmungsphase

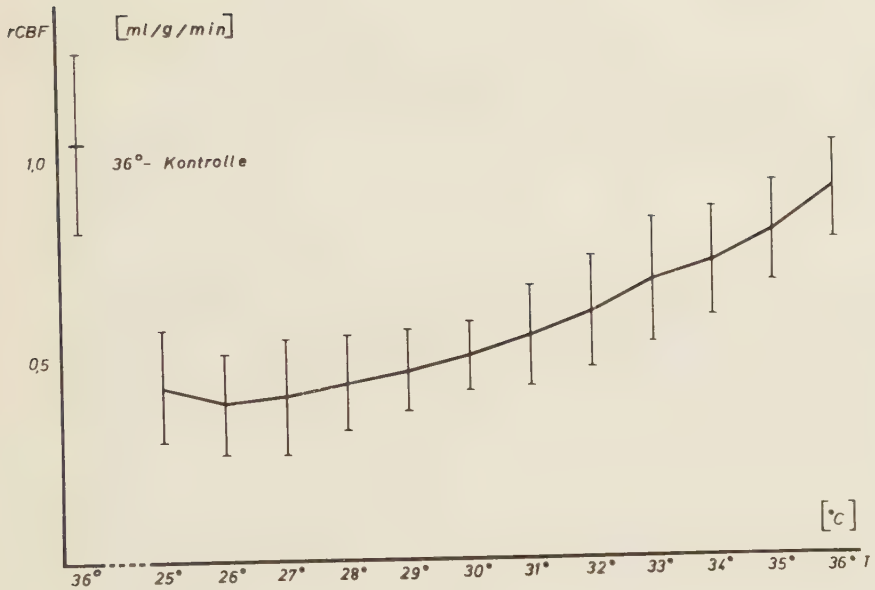


Abb. 4 : Graphische Darstellung der Mittelwerte der örtlichen Hirnrindendurchblutung mit Standardabweichungen. Mit der Wiedererwärmung der Tiere stieg die örtliche Hirnrindendurchblutung von $0,44 \pm 0,14$ ($\bar{x} \pm s$) ml/g/min bei 25°C auf $0,92 \pm 0,12$ ($\bar{x} \pm s$) ml/g/min bei 36°C an.

Wie eingangs erwähnt, wurden zu jeder rCBF-Messung P_aCO_2 , pHa und mittlerer arterieller Blutdruck bestimmt (Tab. 3, Abb. 5, 6 und 7).

Tab. 3 : Sämtliche in der Erwärmungsphase gemessenen P_aCO_2 -Werte und die Kontrollwerte bei 36°C zu Versuchsbeginn

Nr.	25°	26°	27°	28°	29°	30°	31°	32°	33°	34°	35°	36°	Kontrollwerte 36°
1	29	273	28	284	282	31,2	31	30,6	317	302	25,2	29,6	31
2	28	273	288	27	35	28,6	28,8	317	288	26	27,2	26	26
3	32	305	30	29,6	31	31,2	30,4	30,5	291	289	30,7	27,9	33
4	27,7	30	30,4	30,8	33,7	29,1	29,9	29,4	28,2	27,9	31,8	28,1	29,6
5	30,2	31,7	26,5	30,1	32,5	32,1	28,2	29,5	33	32,3	30,5	30,2	28
6	26,2	27	27,9	30,8	33,2	32,8	31,4	28,2	29,6	28,8	33,4	30,6	26,8
7	27	28,2	31,7	28,7	30,8	31,8	30,6	27	31,5	29,4	32,1	30,9	27,4
8	30,2	30	31	32,1	31,6	28,8	30,1	27,1	28,4	27,2	28,3	27,9	28,4
9	28,7	27	30,5	31,9	29,9	27,5	30,5	28,2	28,4	28,5	28,8	30,1	27,5
10	27,9	28	27,8	29,2	28,2	27	29,9	31	29,3	28,4	28	30,6	28,3
$\bar{x}$	28,7	28,7	29,3	29,9	31,4	30	30,1	29,3	29,8	28,8	29,6	29,6	28,7
S	1,72	1,70	1,69	1,60	2,26	2,04	0,96	1,64	1,66	1,70	2,54	1,18	2,04

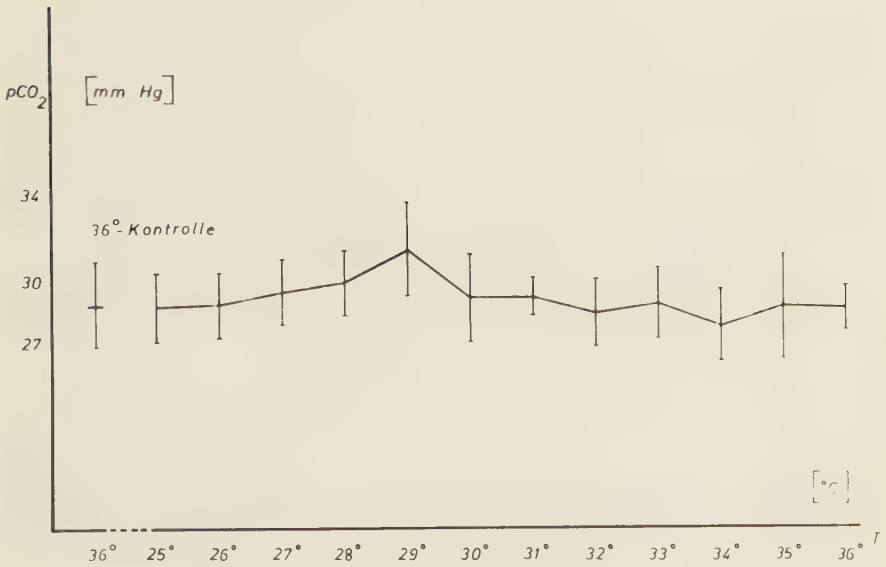


Abb. 5 : Verlauf der $P_a\text{CO}_2$ -Mittelwerte (mit Standardabweichungen) während der Wiedererwärmung. Die gemessenen $p\text{CO}_2$ -Werte befinden sich alle im physiologischen Bereich für die Katze (siehe S.5)

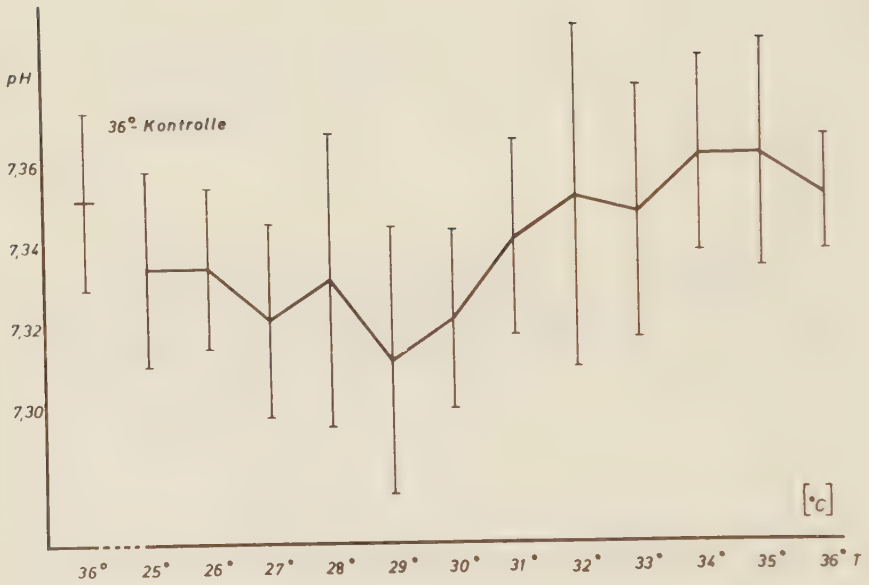


Abb. 6 : Darstellung der mittleren arteriellen pH-Werte während der Wiedererwärmung und zu Beginn der Versuche

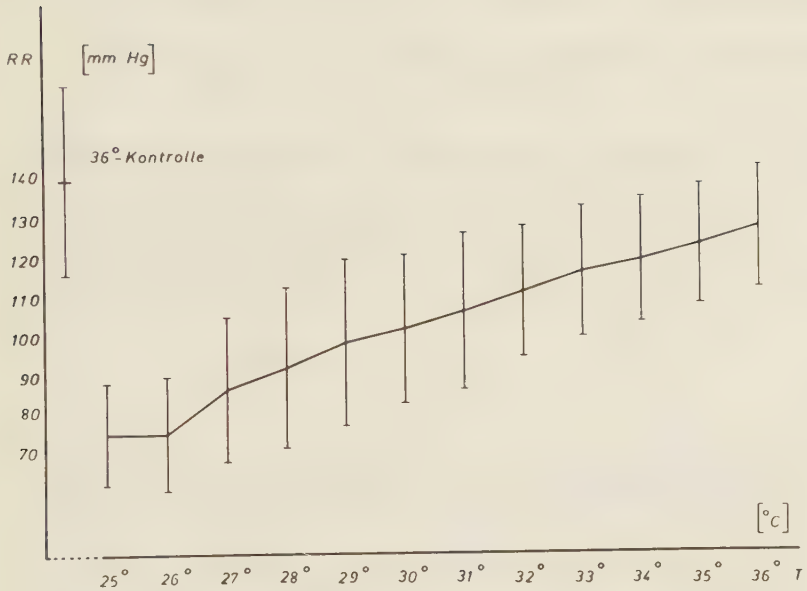


Abb. 7 : Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MABD) während der Wiedererwärmung

IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur statistischen Überprüfung der vorher dargestellten Mittelwertsunterschiede der gemessenen örtlichen Hirnrindendurchblutungswerte wurde eine zweifache Varianzanalyse mit anschließendem TUKEY-Test aller paarweisen Mittelwertsunterschiede durchgeführt. (Vergl. z.B. BROWLEE (1961)).

Tab. 4 : TUKEY-Test. Differenzen der Mittelwerte sind statistisch signifikant ($P < 0,01$), wenn ihr Betrag 0,1388 erreicht, bzw. "statistisch auffällig" ($P < 0,05$), wenn ihr Betrag 0,1192 erreicht. Die Differenzen unterhalb der Markierungen sind statistisch signifikant.

	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7	T_8	T_9	T_{10}	T_{11}
T_1											
T_2	-0,0424										
T_3	-0,0284	-0,0140									
T_4	0,0013	0,0437	0,0297								
T_5	0,0327	0,0751	0,0611	0,0314							
T_6	0,0704	0,1108	0,0968	0,0671	0,0357						
T_7	0,1148	0,1572	0,1432	0,1135	0,0821	0,0464					
T_8	0,1725	0,2159	0,2009	0,1712	0,1398	0,1041	0,0577				
T_9	0,2513	0,2937	0,2797	0,2500	0,2186	0,1829	0,1363	0,0788			
T_{10}	0,2965	0,3389	0,3249	0,2952	0,2638	0,2281	0,1817	0,1240	0,0452		
T_{11}	0,3690	0,4114	0,3974	0,3677	0,3363	0,3006	0,2542	0,1965	0,1177	0,0722	
T_{12}	0,4756	0,5180	0,5040	0,4743	0,4429	0,4072	0,3608	0,3031	0,2243	0,1788	0,1066

Mit dem TUKEY-Test werden zu den beobachteten Mittelwertsdifferenzen $\bar{x}_i - \bar{x}_j$ Konfidenzintervalle berechnet, die bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit α die wahre Mittelwertsdifferenz $\mu_i - \mu_j$ enthalten :

$$(1) \quad \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| - T_{\alpha} \leq \left| \mu_i - \mu_j \right| \leq \left| \bar{x}_i - \bar{x}_j \right| + T_{\alpha}$$

Liegt der Wert 0 nicht in einem solchen Intervall, so kann mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α festgestellt werden, daß die beobachteten Mittelwerte sich voneinander unterscheiden.

T_{α} wird berechnet nach

$$(2) \quad T_{\alpha} = \sqrt{\frac{MAQ}{n}} \cdot q(\alpha, k, Y) \quad \text{hierbei ist}$$

MAQ = Nenner des zugehörigen F-Testes der Varianzanalyse

Y = Freiheitsgrade von MAQ

n = Zahl der Fälle, aus denen ein Mittelwert berechnet wurde

k = Zahl aller zu vergleichenden Mittelwerte

q = studentisierter Extrembereich
- nach DOCUMENTA GEIGY (1960)

Die Ergebnisse des TUKEY-Tests werden in der Tab. 4 zusammenfassend dargestellt.

Im einzelnen können folgende Angaben gemacht werden :

Wie die Kurve der Mittelwerte (Abb. 4) zeigt, steigen die Durchblutungswerte allmählich von T_2 (26°C) auf T_{12} (36°C). Ein Unterschied zu T_2 (26°C) ist erst im Bereich von T_7 (31°C) nachweisbar.

Der steile Kurvenanstieg im weiteren Verlauf kommt auch darin zum Ausdruck, daß später bereits Temperaturunterschiede von 2°C bzw. 3°C einen statistischen signifikanten Anstieg der Hirnrindendurchblutung bewirken.

Um den Zusammenhang zwischen den erhobenen Meßwerten und der Körpertemperatur zu untersuchen wurde eine Korrelationsberechnung durchgeführt : Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen x und y kann mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung untersucht werden. Hierbei soll x die abhängige und y die unabhängige Variable bezeichnen. Der Korrelationskoeffizient mißt die Straffheit des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen. Er kann Werte von -1 bis $+1$ annehmen. Ein Korrelationskoeffizient von 0 bedeutet, daß kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Ein Korrelationskoeffizient von $+1$ zeigt an, daß x und y vollständig positiv korreliert sind, d.h., für wachsendes x nimmt y zu. Entsprechend wird abnehmendes x bei zunehmendem y durch einen negativen Korrelationskoeffizienten gekennzeichnet.

Der Regressionskoeffizient gibt die Steigung der Regressionsgeraden an; mit Hilfe der t-Verteilung kann geprüft werden, ob sich Korrelationskoeffizient signifikant von 0 unterscheidet, d.h., ein gesicherter Zusammenhang zwischen den Variablen besteht.

Der Korrelationskoeffizient r wird nach folgender Formel berechnet :

$$r = s_{xy} / \sqrt{s_{xx} \cdot s_{yy}} \quad \text{mit} \quad s_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})$$

$$s_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

$$s_{yy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

Aus den Meßwerten aller Tiere gemeinsam ergab sich folgende Korrelationsmatrix :

Tab. 5 : Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang
zwischen den angegebenen Variablen

	I (T)	II (MABD)	III (rCBF)
I (T)	1,00		
II (MABD)	0,71	1,00	
III (rCBF)	0,76	0,54	1,00

Bestehen zwischen mehreren Variablen wechselseitige Korrelationen, so können partielle Korrelationen berechnet werden. Darunter verstehen wir Korrelationen zwischen zwei Variablen unter Ausschaltung des Einflusses einer dritten.

Die partiellen Korrelationen wurden nach folgender Formel berechnet :

$$r_{xy/z} = \frac{r_{xy} - r_{xz} \cdot r_{yz}}{\sqrt{(1 - r_{xz}^2) (1 - r_{yz}^2)}}$$

Bezeichnet man T mit x, MABD mit y und rCBF mit z, so ergeben sich aus der vorstehenden Matrix folgende partiellen Korrelationen :

$$r_{xy/z} = 0,5530 \quad (P < 0,01)$$

$$r_{xz/y} = 0,6405 \quad (P < 0,01)$$

$$r_{yz/x} = -0,0098 \quad (\text{nicht signifikant})$$

Die Temperatur und die örtliche Hirnrindendurchblutung sind unter Ausschluß des MABD signifikant positiv miteinander korreliert; ebenso sind die Temperatur und der MABD unter Ausschluß von rCBF signifikant positiv miteinander korreliert. Dagegen besteht zwischen rCBF und dem MABD unter Ausschluß der Temperatur keine signifikante Korrelation.

Neben dieser zusammenfassenden Auswertung wurden, da, wie aus Abb. 3 ersichtlich, die Versuchsergebnisse von Tier zu Tier stark variierten, zusätzlich für alle Tiere getrennt, die Korrelationsberechnung durchgeführt. Diese Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengestellt :

Tab. 6 : Korrelations-, Regressionskoeffizienten und
partielle Korrelation für n = 12 Tiere

Tier Nr.	Korrelationskoeffizient			Regressionskoeffizient			partielle Korrelationen		
	1 2	1 3	2 3	1 2	1 3	2 3	12/3	13/2	23/1
1	0,9364	0,8882	0,7610	5,0699	40,7902	6,4545	0,8744	0,7718	-0,4385
2	0,9599	0,5150	0,6142	4,1259	17,6434	4,8959	0,9515	-0,3369	0,4991
3	0,9722	0,9072	0,8402	5,4371	40,8252	6,7601	0,9210	0,7129	-0,4237
4	0,9857	0,8467	0,7991	4,2483	42,8636	9,3868	0,9668	0,5857	-0,3959
5	0,8066	0,9092	0,6392	3,1818	43,2552	7,7090	0,7044	0,8662	-0,3826
6	0,9807	0,7835	0,8333	5,9266	42,9056	7,5509	0,9545	-0,3117	0,5363
7	0,9539	0,9814	0,9423	6,6608	47,8217	6,5750	0,4562	0,8227	0,1080
8	0,9616	0,9540	0,9110	4,7727	49,3636	9,4976	0,7516	0,6896	-0,0770
9	0,9828	0,9782	0,9373	2,8147	61,4825	20,5691	0,9153	0,8921	0,6417
10	0,9800	0,9659	0,9796	6,9406	65,1259	9,3256	0,6531	0,1524	0,6502

1=T; 2=MABD; 3=rCBF

Durch die Ausschaltung der interindividuellen Streuung erhielten wir für die einzelnen Tiere höhere Korrelationskoeffizienten als für die gesamte Gruppe. Zwischen den Steigungen der Regressionsgeraden für Temperatur und Blutdruck sowie Temperatur und rCBF bestanden statistisch signifikante Unterschiede ($P < 0,01$). Entsprechend bestanden auch Unterschiede in den partiellen Korrelationen. Bei der Korrelations- und Regressionsrechnung wird ein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen vorausgesetzt. Aufgrund der Abb. 3 kann jedoch angenommen werden, daß dies für den Zusammenhang zwischen rCBF und Temperatur nicht zutrifft. Während sich die Korrelationskoeffizienten durch Logarithmieren der rCBF-Werte nicht vergrößerten, ergab die weitere Untersuchung, daß sich für alle Tiere die gefundenen Meßwerte gut durch Polynome der Form:

$$y = a_0 + a_1x + a_2x^2$$

anpassen ließen (Polynome zweiten Grades). Die Anpassung wurde in einigen Fällen durch Polynome dritten Grades noch verbessert, jedoch dürften u.E. die Polynome zweiten Grades den physiologischen Verhältnissen besser entsprechen. In Abb. 8 sind für einige Tiere lineare Regressionsgeraden sowie Polynome zweiten und dritten Grades zum Vergleich gegenübergestellt. (Die Anpassung der Polynome erfolgte nach dem Verfahren von TSCHEBYSCHEFF).

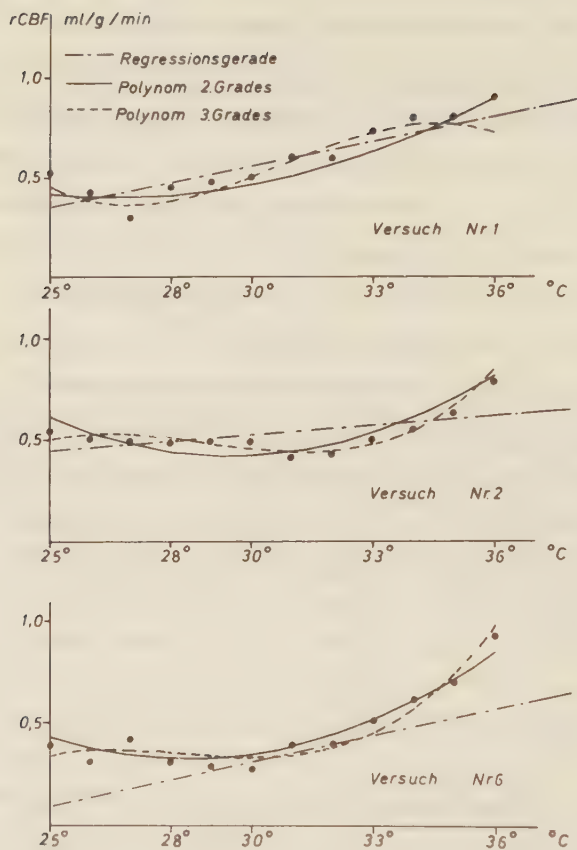


Abb. 8 : Regressionsgeraden und Polynome zweiten und dritten Grades von drei Versuchen

V. BESPRECHUNG

Die Verminderung des rCBF durch Hypothermie könnte (a) auf die gleichzeitige Abnahme des arteriellen Blutdrucks und/oder (b) auf eine Abnahme des Hirnstoffwechsels bei niedrigen Temperaturen zurückgeführt werden.

Zu (a) : Die von uns unter Hypothermie beobachteten Blutdruckwerte lagen innerhalb des Bereiches, bei dem unter Normothermie keine blutdruckabhängigen Änderungen der örtlichen Hirnrindendurchblutung zu verzeichnen sind. Die Hirnrindendurchblutung zeigte zwar eine signifikante positive Korrelation mit den Blutdruckwerten, jedoch die partielle Korrelation zwischen beiden Meßgrößen war bei rechnerischer Ausschaltung der Temperaturwirkung nicht mehr signifikant von Null verschieden. Hingegen war die partielle Korrelation zwischen rCBF und Temperatur auch bei Ausschaltung des Blutdruckeinflusses signifikant.

Sollte also die von uns beobachtete rCBF-Senkung unter Hypothermie-im Gegensatz zu der oben dargestellten, rechnerisch ermittelten Beziehung - Folge des Blutdruckabfalls sein, würde dies bedeuten, daß die Temperatursenkung die Autoregulationsfähigkeit derart beeinträchtigt, daß selbst bei Druckwerten, die unter Normothermie innerhalb des Autoregulationsbereiches liegen, unter Hypothermie ein rCBF-Abfall beobachtet wird. Für die Tatsache, daß die Autoregulation selbst unter den von uns ange-

wandten Hypothermiebedingungen offensichtlich erhalten bleibt, sprechen erste Versuchsergebnisse, die wir in Zusammenarbeit mit PÖLL (1971) ermittelten : durch plötzliche Abklemmung der Aorta abdominalis konnte bei einer auf 25°C gekühlten Katze der MABD von 100 mm/Hg auf 125 mm/Hg erhöht werden, ohne daß eine Änderung der örtlichen Hirnrindendurchblutung stattfand.

Zu (b) : Es gibt in der Literatur zahlreiche Hinweise, daß die Hypothermie eine Senkung des allgemeinen Stoffwechsels (THAUER et al. (1962), THAUER (1958), VEGHELYI (1960), KENYON et al. (1959)) und des cerebralen Stoffwechsels verursacht. ROSOMOFF (1956) konnte zeigen, daß bei Abkühlung auf 25°C die Hirndurchblutung beim Hund auf ein Drittel des Ausgangswertes (bei 35°C) abfällt. Das Hirnvolumen verringert sich dabei um 4,1% (ROSOMOFF (1955)). Da sich die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz bei der Temperaturabnahme nicht ändert (ROSOMOFF (1954)), ist anzunehmen, daß der Hirnstoffwechsel abnimmt. Dadurch scheint das Vorkommen eines hypoxischen Zustandes nicht gegeben zu sein (SWAN et al. (1953)), wofür auch die histologischen Untersuchungen von CERNY et al. (1966) sprechen. Letztere Autoren fanden nach kurzer Hypothermie und anschließender Wiedererwärmung keine histopathologischen Veränderungen des Hirngewebes. Da bekannterweise die Hirndurchblutung vom Hirnstoffwechsel abhängig ist. (ROY und SHERINGTON (1890), HOYER und BECKER (1966), INGVAR et al. (1968), MUNCK

et al. (1968), OBRIST et al. (1970), SHIMOJYO et al. (1967)) liegt nahe, die Ursache für den Abfall des rCBF unter mäßigen Hypothermiebedingungen in der Herabsetzung des Stoffwechsels zu suchen. Das setzt jedoch voraus, daß diese rCBF-Abnahme reversibel ist und daß bei Wiedererwärmung ein Anstieg der örtlichen Hirnrindendurchblutung verzeichnet wird. Für diese Tatsache sprachen die eingangs erwähnten elektroenzephalographischen Befunde, sowie die klinischen Erfahrungen. Unsere Befunde zeigen nun, daß bei der Wiedererwärmung nach vorangegangener Hypothermie auf 25°C sich auch die Hirnrindendurchblutung erholt. Durch partielle Korrelationsanalyse konnte gezeigt werden, daß diese Rückkehr auf den Bereich der Kontrollwerte mit dem Temperaturanstieg und nicht mit dem Blutdruckanstieg korreliert ist. Sie ist kein druckpassives Phänomen.

Die Abb. 9 aus PÖLL's (1971) und unseren Ergebnissen zusammengestellt, zeigt bei Wiedererwärmung auf 36°C einen rCBF-Anstieg, der praktisch spiegelbildlich zu der rCBF-Abnahme bei Hypothermie verläuft, obwohl es sich nicht um dasselbe Untersuchungsgut handelte.

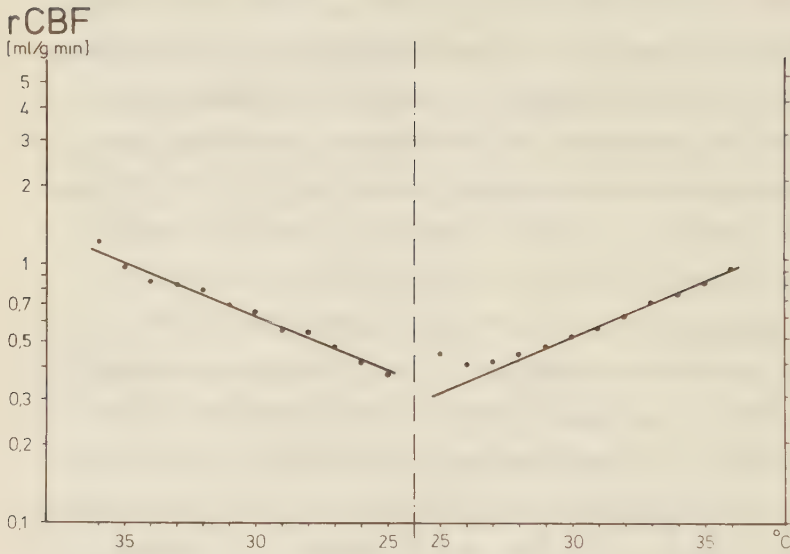


Abb. 9 : Gegenüberstellung der Ergebnisse von PÖLL (1971), dargestellt auf der linken Seite, und unserer

Die etwas verzögerte Erholung zu Beginn der Wiedererwärmung (Abb. 4 und 9) ist u.E. auf die relativ schnelle Abkühlung der Versuchstiere zurückzuführen. Die Tatsache, daß bei Wiedererlangen der Kontrolltemperatur der rCBF noch unter den Ausgangswerten lag ist u.E. auf individuelle Variationen zurückzuführen, obwohl anhand unserer Daten nicht auszuschließen ist, daß die Stoffwechsel- und Durchblutungserholung eine Latenz gegenüber der Abkühlung aufwies. Den Einfluß anderer Faktoren, z.B. einer bekannterweise unter Hypothermie eintretenden Azidose (AXELROD (1956), HARPER et al. (1963), DILL et al. (1941), ALEKSIC (1966)) konnten wir ausschließen. Die von uns ermittelten Befunde sind als Beweis dafür zu deuten, daß die rCBF-Abnahme unter mäßiger Hypothermie einen reversiblen Vorgang darstellt, der stoffwechselabhängig ist und ohne Beeinträchtigung der normalen Regulationsmechanismen der Hirndurchblutung einhergeht. Die mäßige Hypothermie scheint somit für das Gehirn einen schonenden Zustand darzustellen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An zehn Katzen in intraperitonealer Nembutalnarkose wurden nach der Nuklidclearancemethode die Änderungen des rCBF untersucht, die in der Wiedererwärmungsphase von einer mäßigen Hypothermie auf 25°C eintraten. Die Kontrollwerte für den rCBF bei 36°C vor Beginn der Hypothermie lagen bei $1,04 \pm 0,23$ ($\bar{x} \pm s$) ml/g/min. Nach Kühlung auf 25°C betrug der Mittelwert des rCBF $0,44 \pm 0,14$ ($\bar{x} \pm s$) ml/g/min. Bei der langsamen Wiedererwärmung wurde die Hirnrindendurchblutung bei jedem Gradanstieg ermittelt. Der Verlauf des rCBF-Anstiegs in der Wiedererwärmungsphase bei den einzelnen Katzen läßt sich durch Polynome zweiten Grades, in einigen Fällen auch dritten Grades beschreiben. Die Autoregulation scheint unter Hypothermie bis 25°C erhalten zu bleiben. Diese Tatsache, zusammen mit der Wiederkehr der örtlichen Hirnrindendurchblutung auf Kontrollwerte bei der Wiedererwärmung, lassen die Folgerung zu, daß die rCBF-Abnahme bei der Hypothermie und die rCBF-Erholung bei der Wiedererwärmung stoffwechselabhängige Vorgänge sind. Die erhobenen Befunde deuten ferner darauf hin, daß die Hypothermie einen für das Gehirn schonenden, reversiblen Zustand darstellt.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERS, C. :
Die ventilatorische Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts in Hypothermie.
Anaesthesist II, 43-51 (1962)
2. ALEKESIC, A. und TAKASHI TANAKA :
Der Einfluß der Kohlendioxydspannung des Blutes auf die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz bei tiefer Blutstromunterkühlung.
Z.ges.exp.Med.exp.Chir. 141, 230-234 (1966)
3. AXELROD, D.R. and D.E. BASS :
Electrolytes and acid-base balance in hypothermia.
Amer.J.Physiol. 186, 31-34 (1956)
4. BIGELOW, W.G., J.C. CALLAGHAN and J.A. HOPPS :
General hypothermia for experimental intracardiac surgery.
Amer.Surg. 68, 211-219 (1950)
5. BIGELOW, W.G., W.K. LINDSEY, R.G. HARRISON, R.A. GORDON and W.F. GREENWOOD :
Oxygen transport and utilization in dogs at low temperature.
Amer.J.Physiol. 160, 125-137 (1950)
6. BIGELOW, W.G. and J.E. McBINNIE :
Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and groundhogs.
Ann.Surg. 137, 361-365 (1953)
7. BROCK, M.:
Unveröffentlichte Ergebnisse (1969)
8. BROWNLIE, K.A. :
Statistical theory and methodology in science and engineering.
Wiley, New-York-London 1961
9. CALLAGHAN, J.C., D.A. McQUEEN, J.W. SCOTT and W.G. BIGELOW :
Cerebral effects of experimental hypothermia.
Arch.Surg. 68, 208-215 (1954)

10. CERNY, J. SOMOGYI and V. RUDOLF :
Unmittelbare Veränderungen der Hirnrinden-
struktur während Hypothermie und Erwärmung.
Zbl. allg.Path.path.Anat. 108, 579-584 (1966)
11. CRANSTON, W.I., M.C. PEPPER and D.N. ROSS :
Carbon dioxid and control of respiration during
hypothermia.
J.Physiol. 127, 320-389 (1955)
12. DILL, D.B. and W. FORBES :
Respiratory and metabolic effects of hypothermia.
Amer.J.Physiol. 132, 685-697 (1941)
13. DOCUMENTA GEIGY :
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl.
Basel 1960
14. FINK, B.R. und M. SCHOOLMAN :
Arterial blood acid-base balance in unrestrained
waking cats.
Proc.Soc.exp.Biol. 112, 328-330 (1963)
15. FLEMING, R. :
Acid-base balance of the blood in dogs at reduced
body temperature.
Arch.Surg. 68, 145-152 (1954)
16. HARPER, A.M. and R.A. BELL :
The effect of metabolic acidosis and alkalosis on
the blood flow through the cerebral cortex.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 26, 341-344 (1963)
17. HØEDT-RASSMUSSEN, K., E. SVEINSDOTTER and N. LASSEN:
Regional cerebral blood flow in man determined by
intra-arterial injection of radioactive inert gas.
Circulat.Res. 18, 237-247 (1966)
18. HOYER, S. und K. BECKER :
Hirndurchblutung und Hirnstoffwechselbefunde bei
neuropsychiatrischen Kranken.
Der Nervenarzt 37, 322-324 (1966)
19. INGVAR, D.H., W. OBRIST, E. CHIVIAN, S. CRONQVIST,
J. RISBERG, L. GUSTAFSON, M. HÄGERDAL und G.
WITTBOMLIGEN :
General and regional abnormalities of cerebral
blood flow in senile and "presenile" dementia.
Scand.J.Clin.Lab.Invest., Suppl. 102, XII : B (1968)

20. KENYON, J.R., J. LUDBROOK, A.R. DOWNS, I.B. TAIT,
D.K. BROOKS and J. PRYCKOWSKI :
Experimental deep hypothermia.
Lancet 2, 41-45 (1959)
21. KETY, S.S. and C.F. SCHMIDT :
The nitrous oxide method for quantitative determi-
nation of cerebral blood flow in man : theory, pro-
cedure and normal values.
J.clin.Invest. 27, 476-483 (1948)
22. LASSEN, N.A. and D.H. INGVAR :
The blood flow of the cerebral cortex determined
by radioactive Krypton 85.
Experientia, 17, 42-45 (1961)
23. MUNCK, O., O. BÄRENHOLDT and H. BUSH :
Cerebral blood flow in organic dementia measured
with xenon - 133 desaturation method.
Scand.J.Clin.Lab. Invest. Suppl. 102, XII : A (1968)
24. NIAZI, S.A. and F.J. LEWIS :
Profound hypothermia in the dog.
Surg.Gynec.Obstet. 102, 98-106 (1956)
25. OBIST, W.D., E. CHIAVIAN, S. CRONQVIST and D.H.
INGVAR :
Regional cerebral blood flow in senil and presenil
dementia.
Neurol. 20, 315-322 (1970)
26. PENROD, K.E. :
Oxygen consumption and cooling rates in immersion
hypothermia in the dog.
Amer.J.Physiol. 157, 436-443 (1949)
27. PÜLL, W. :
Die Veränderung der lokalen Hirnrindendurchblutung
bei der Katze in Hypothermie. Untersuchungen zwischen
36°C und 25°C Körpertemperatur.
Med.Diss. Mainz 1971
28. ROSENTHAL, T.B. :
The effect of temperature on the pH of blood and plasma
in vitrio.
J.biol.Chem. 173, 25-30 (1948)

29. ROSOMOFF, H.L. and D.A. HOLADAY :
Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia.
Amer.J.Physiol. 179, 85-88 (1954)
30. ROSOMOFF, H.L. and R. GILBERT :
Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia.
Amer.J.Physiol. 183, 19-22 (1955)
31. ROSOMOFF, H.L. :
The effects of hypothermia on the physiology of the nervous system.
Surgery 40, 328-336 (1956)
32. ROY, C.S. and C.S. SHERRINGTON :
On the regulation of the blood supply of the brain.
J.Physiol. 11, 85-108 (1890)
33. SEVERINGHAUS, J.W. :
Blood gas calculator.
J. appl.Physiol. 21, 1108-1116 (1966)
34. SHIMOJOYO, S., P. SCHEINBERG and O.M. REINMUTH :
Cerebral blood flow and metabolism in the Wernicke-Korsakoff syndrome.
J.Clin.Invest. 46, 849-854 (1967)
35. SIGGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL, K. JØRGENSEN and P. ASTRUP :
A micro method for the determination of pH, carbon dioxide tension, base excess, and standard bicarbonate in capillary blood.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 12, 172-176 (1960)
36. SØRENSEN, S.C. :
Arterial P_{CO_2} in awake cats calculated from gas tensions in subcutaneous pockets.
Resp.Physiol. 3, 261-265 (1967)
37. STONE, H.H., T.N. MACKRELL, M.R. TRUTER, C. DONNELLY and A.S. FORBESE :
The effect of lowered body temperature on the cerebral hemodynamics and metabolism of man.
Surg.Forum 6, 129-134 (1955)
38. SWAN, H., M. ZEAVIN, J.H. HOLMES and V.MONTGOMERY :
Cessation of Circulation in general hypothermia :
I. Physiologic changes and their control.
Ann.Surg. 138, 360-376 (1953)

- 39. SWAN, H. :
The current status of hypothermia.
Arch.Surg. 69, 597-601 (1954)
- 40. THAUER, R. und W. BRENDL :
Hypothermie.
Progr.Surg. 2, 73-271 (1962)
- 41. THAUER, R. :
Pathophysiologie der Hypothermie.
Thoraxchirurgie 6, 128-140 (1958)
- 42. VEGHÉLYI, P. :
Die künstliche Hibernation.
Akadémiai Kiadó, Budapest 1960

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn
Professor Dr. K. Schürmann und für die freundliche
Hilfe und die wertvollen Hinweise bei der Arbeit
bin ich Herrn Priv.Do. Dr.med.M. Brock zu besonderem
Dank verpflichtet. Ebenso danke ich Herrn Professor
Dr.Dr. S. Koller und seinem Mitarbeiter Herrn Dr.
med. J. Michaelis vom Institut für Medizinische Sta-
tistik und Dokumentation für die Hilfe und Beratung
bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 2. September 1945 wurde ich als Sohn des Postamtmanns Werner Mitzkat und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schneider, in Treuenbrietzen Kreis Zauch-Belzig geboren. Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Potsdam. Nach der Flucht meiner Eltern in die Bundesrepublik Deutschland besuchte ich von 1956 bis 1957 die Volksschule in Bendorf-Mühlhofen Kreis Koblenz und von 1957 bis 1966 das Staatliche Max-von-Laue-Gymnasium in Koblenz, wo ich am 1. März das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Am 10. April 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1. Oktober 1968 die ärztliche Vorprüfung. Am 13. Februar 1970 heiratete ich in Koblenz meine Frau Renate, geb. Albrecht.

Ich werde voraussichtlich im Dezember 1971 das ärztliche Staatsexamen beenden.

